

Sicca-Syndrome

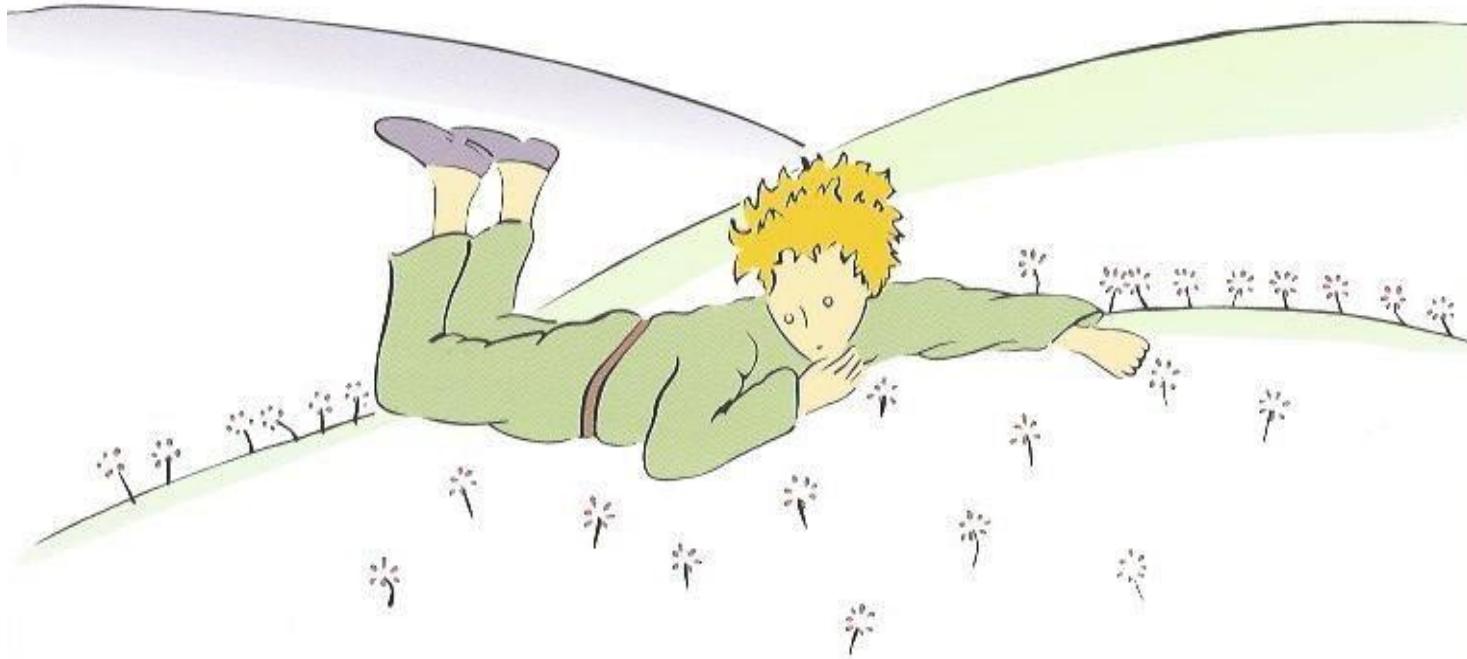
Primäres Sjögren-Syndrom

IgG4-assoziierte Erkrankung

Dr. med. Marco Sprecher, Oberarzt Rheumatologie USZ

Übersicht

“ C'est tellement mystérieux le pays des larmes ”

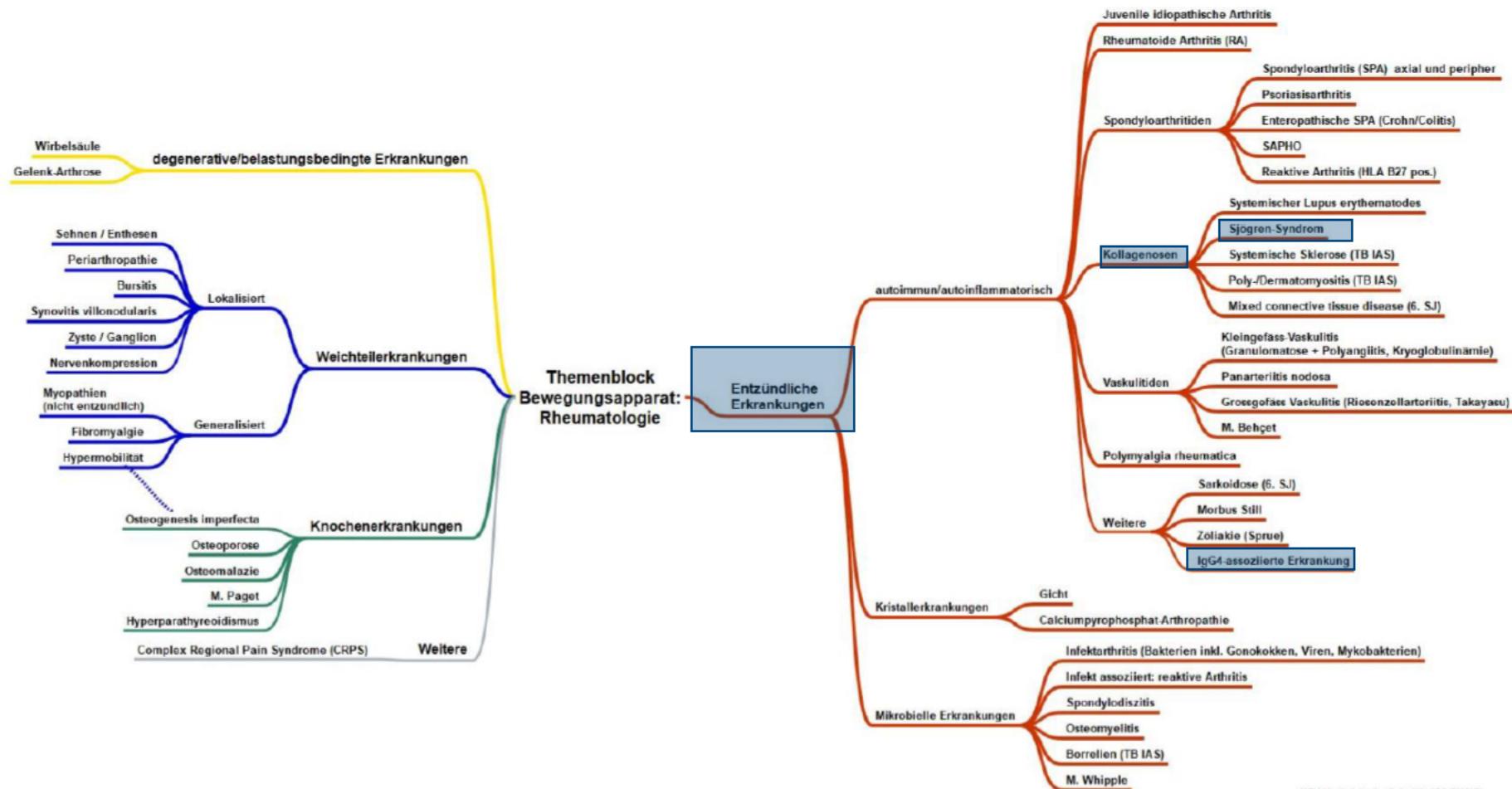


«Es ist so geheimnisvoll, das Land der Tränen»

Le Petit Prince

Antoine de Saint-Exupéry

Übersicht: Rheumatologie – entzündliche Erkrankungen



Lernziele der Vorlesung

- Kenntnisse folgender Krankheitsbilder:
 - **Primäres und sekundäres Sjögren-Syndrom**
 - **IgG4-assoziierte Erkrankung**
 - Definition, Pathogenese
 - Anamnese, typische Symptome
 - Klinische Untersuchung, typische Befunde
 - Weitere Abklärungen und typische Befunde (inkl. extraglandulärer Befall, Labor, Bildgebung)
 - Differentialdiagnosen
 - Bei einem*r Patienten*in anhand Diagnose, klinischer Untersuchung und weiteren Abklärungsbefunden das Krankheitsbild diagnostizieren und erläutern
 - Therapieoptionen

Sicca-Syndrome

Sicca-Syndrom: Definition

- Latein «Siccum» = trocken
- Sicca-Syndrom und Sjögren-Syndrom werden oft synonym verwendet, was aber **nicht** sinnvoll ist:
 - Sjögren-Syndrom: ist eine entzündlich-rheumatische **Systemerkrankung**
 - Sicca-Syndrom: **Trockenheitsproblem**, deskriptiv, unabhängig der Ursache
 - Aber: wenn in der Literatur ein «Primäres Sicca-Syndrom» beschrieben wird, ist in der Regel ein «Primäres Sjögren-Syndrom» gemeint
- **Definition Sicca-Syndrom:**
(entnommen aus den alten AECG-Klassifikationskriterien 2002 für Sjögren-Syndrom («American-European-Consensus-Group»)):

Okuläre Symptome (mind. 1)	Orale Symptome (mind. 1)
Trockene Augen ≥ 3 Monate	Trockener Mund ≥ 3 Monate
Fremdkörpergefühl	Speicheldrüsenschwellung als Erwachsene*r
> 3 x tgl. befeuchtende Augentropfen	Notwendigkeit zu trinken beim Schlucken trockener Speisen

Sicca-Syndrom: Differentialdiagnosen

DD Sicca	Kommentar
Alter & Menopause	Alters-bedingte Fibrosierung und Atrophie des Drüsengewebes
Medikamente	<ul style="list-style-type: none"> • Antidepressiva • Neuroleptika • Antikparkinson-Medikamente • Antihistaminika • Anticholinergika • Benzodiazepine • Morphine • Antihypertensiva (B-Blocker), Diuretika • Antiretrovirale Medikamente • Noxen (Nikotin, Alkohol, THC, Ecstasy, Kokain) • Etc.
Diabetes mellitus	v. a. unkontrolliert
Infektiös	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis C • HIV • Mumps
Granulomatöse Erkrankungen	Sarkoidose , Tuberkulose, Lepra
Autoimmun	<ul style="list-style-type: none"> • Primäres Sjögren-Syndrom • Sekundäres Sjögren-Syndrom bei anderen Kollagenosen oder Autoimmunerkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, Autoimmunhepatitis, Autoimmunthyreoiditis) • IgG4-assoziierte Erkrankung
Dehydratation	
Radiotherapie	Im Kopf-/Halsbereich
Psychosomatisch	Angst, Depression, Fibromyalgiesyndrom, chronisches Fatigue-Syndrom
Vitamin-A-Mangel	
Graft-versus-host-disease	
Lymphome	
Kongenital fehlende oder malformierte Drüsen	Selten

Sicca-Syndrom: Differentialdiagnosen

DD Parotisschwellung unilateral	Beispiele
Akut	<ul style="list-style-type: none">• Bakterieller Infekt• Aktinomykose• Obstruktion
Chronisch	<ul style="list-style-type: none">• Chronische Sialadenitis• Primäre Neoplasien (Adenom, Adenokarzinom, Lymphom etc.)

DD Parotisschwellung bilateral	Beispiele
Akut	<ul style="list-style-type: none">• Akute Virusinfektionen (EBV, Mumps, CMV, Coxsackie A)
Chronisch	<ul style="list-style-type: none">• IgG4-assoziierte Sialadenitis• Chronische Virusinfektionen (HIV, HCV)• Amyloidose• Granulomatöse Erkrankungen (Sarkoidose, Tuberkulose)• Diabetes mellitus• Alkoholismus• Malnutrition• Acromegalie• Anorexie, Bulimie

Quelle:
• Baer, AN. Diagnosis and classification of Sjögren's syndrome. In: UpToDate, Fox, R (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Abgerufen am 03.02.21)

Sicca-Syndrom: Diagnostik

– Der Weg zur Diagnose «Sjögren-Syndrom»

- ① Verdachtsdiagnose stellen anhand Anamnese und Status (z. B. unklare Sicca-Symptomatik)
- ② Sicca objektivieren (z. B. im Schirmer-Test)
- ③ Entzündung objektivieren (z. B. im Labor, Biopsie, Ultraschall)



+ DDS
ausschliessen!!!

Bildquelle:
– «1-2-3», <https://de.dreamstime.com/stock-abbildung-ikonen-nummeriert-image88504243> (abgerufen am 07.02.21)

Sicca-Syndrom: Augentrockenheit



- Anamnese: ①

- Trockene, juckende Augen
- Fremdkörpergefühl, Sandgefühl
- Verschwommenes Sehen
- Haftende Schleimfäden (= Mukusfilamente), typisch an der Augeninnenkante (v. a. morgens)
- Schleichend über Jahre, abends verstärkt

Okuläre Symptome (mind. 1)

Trockene Augen ≥ 3 Monate

Fremdkörpergefühl

> 3 x tgl. befeuchtende Augentropfen

Bildquellen:

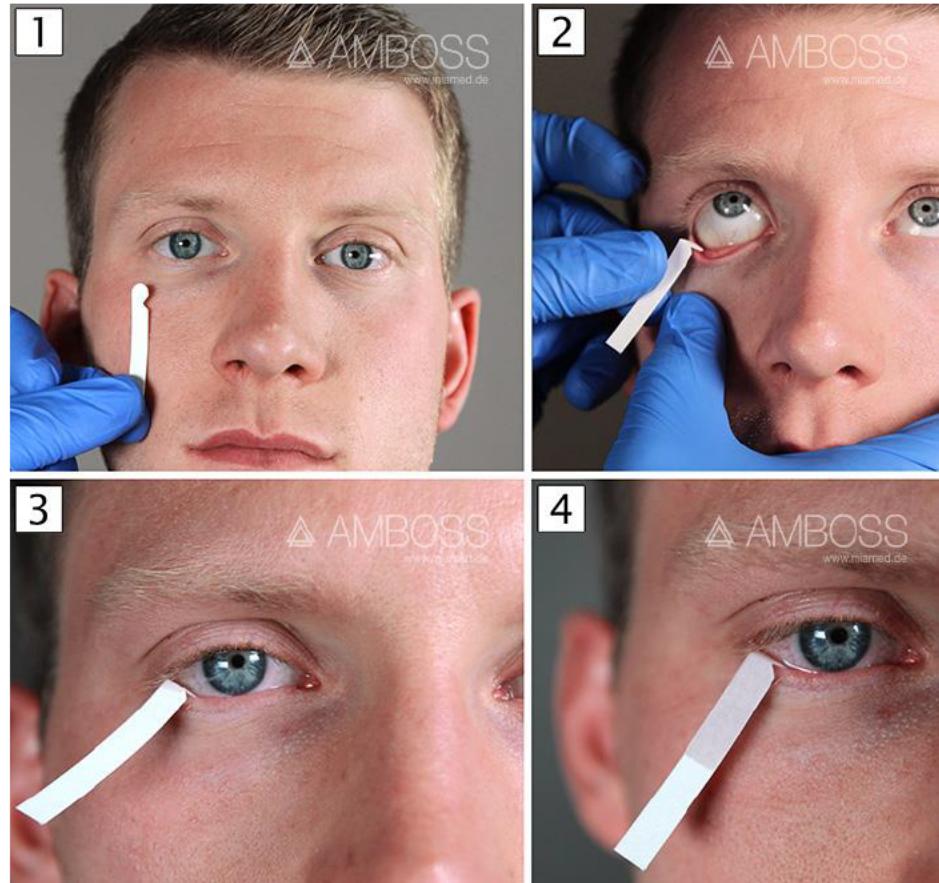
- Dry Eye — Kiddies Eye Care. Kiddies Eye Care. <https://www.kiddieeyecare.com.au/dry-eye> (abgerufen 07.02.21)

Sicca-Syndrom: Augentrockenheit



- Diagnostik: ②

- **Schirmer-Test** (quantitative Tränenmessung)
 - Pathologisch: **≤ 5 mm/5 Min.** an mindestens 1 Auge
 - Grenzwertig: 6-10 mm/5 Min.



Bildquellen:

- Dry Eye — Kiddies Eye Care. Kiddies Eye Care. <https://www.kiddieseyecare.com.au/dry-eye> (abgerufen 07.02.21)
- Schirmer test Abmoss. <https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/blogmedia.miamed.de/wordpress/wp-content/uploads/2015/08/5.jpg> (abgerufen am 07.02.21)
- Mary Poppins. <https://www.cleanpng.com/png-bert-mary-poppins-silhouette-youtube-clip-art-mary-5534005> (abgerufen am 07.02.21)

Sicca-Syndrom: Augentrockenheit

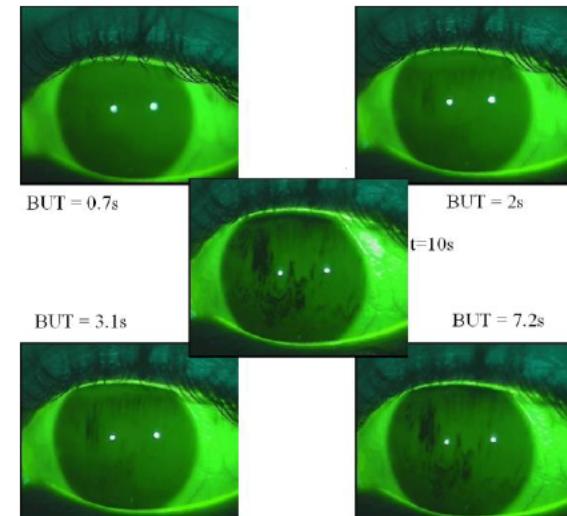


Für Interessierte!
(nicht prüfungsrelevant)

- Diagnostik: ②

• (Tränenafrisszeit) (Engl.: Tear break-up time)

- Testet Benetzungsfähigkeit des Tränenfilms
- Mit Fluoreszein & Spaltlampe (Blau)
- Fluoreszein in den Bindesack, 1 Minute warten, 5 schnelle Lidschläge, Lidschlag unterdrücken, direkt danach Zeit stoppen
- Normwert: >10 s



• (Van-Bijsterveld-Score)

- Mit Bengalrosa CAVE: schmerhaft
- Anfärbung abgestorbener Epithelzellen der Horn-/Bindegewebe
- Gradierung der Oberflächenfärbung
- Pathologisch: ≥ Grad 4

• (Ocular staining score)

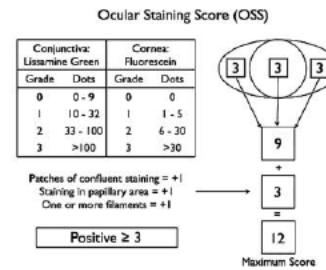
- Fluoreszein (Kornea) & Lissamingrün (Konjunktiva)
- Gradierung der Oberflächenfärbung (Stippungen)
- Pathologisch: ≥ Grad 5

van Bijsterveld Ocular Dye Score	
Conjunctiva (Lissamine Green*) and Cornea (Fluorescein)	Score
	Spots
0	None
1	Sparsely scattered
2	Densely scattered
3	Confluent spots

* Lissamine Green or Rose Bengal

Positive ≥ 4

Maximum Score



Bildquellen:

- Bild: Dry Eye — Kiddies Eye Care. Kiddies Eye Care. <https://www.kiddieeyecare.com.au/dry-eye> (abgerufen 07.02.21)
- Tränenafrisszeit: <http://users.cecs.anu.edu.au/~tamarl/aovsm/index.html> (abgerufen 01.02.21)
- Van Bijsterveld/OSS: Rasmussen A, Ioe JA, Li H, et al Comparison of the American-European Consensus Group Sjögren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort Annals of the Rheumatic Diseases 2014;73:31-38.

Sicca-Syndrom: Mundtrockenheit



- Anamnese: ①

- Nächtliches Erwachen mit Mundtrockenheit und Notwendigkeit Wasser zu trinken («Ich erwache nachts mit trockenem Mund und habe immer ein Glas Wasser auf dem Nachttischlein»)
- Rezidivierende Schwellungen im Bereich der Parotis
- Komplikationen:
 - Karies
 - Orale Candidose (brennende Schmerzen, Säuresensibilität; erythematöse Candidose, chronisch atrophische Candidose)
 - Cheilitis angularis
 - Atrophie der bukkalen Mukosa

Orale Symptome (mind. 1)

Trockener Mund \geq 3 Monate

Speicheldrüsenschwellung als Erwachsene*r

Notwendigkeit zu trinken beim Schlucken trockener Speisen

Bildquellen:

* Mundtrockenheit: <https://www.istockphoto.com/de/vektor/desert-durst-gm96419579-2271401> (abgerufen am 07.02.21)

Sicca-Syndrom: Mundtrockenheit



- Status: ①

- Trockene Mundschleimhaut (Sublingualraum mit Gaze abtrocknen und 1 Minute beobachten → fehlende Speichelansammlung = pathologisch)

- (Diagnostik: ②)

• (Stimulierte Speichelflussmessung (Saxon))

- Gazeschwamm 2 Min. kauen, dabei keinen Speichel schlucken
- Gewichtsunterschied davor/danach
- Normal: >2.75 g/2 Min.

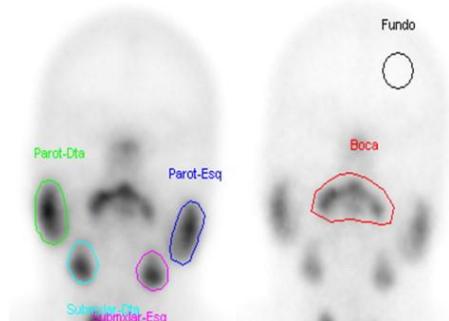


• (Unstimulierte Speichelflussmessung)

- Patient gibt wiederholt Speichel in Behälter für 5-15 Min.
- Pathologisch ≤0.1 ml/Min.

• (Speicheldrüsen-Szintigraphie)

- Verminderter Technetium-Uptake
- Wenig sensitiv (nur bei 34% der Sjögren-Patienten positiv*), hoch spezifisch



Bildquellen:

- Mundtrockenheit. <https://www.istockphoto.com/de/vektor/desert-durst-gm96419579-2271401> (abgerufen am 07.02.21)
- Riad MA, Salma HT, Sabra RM, Hamdy TA. Parotid sialometry: A standard technique in the diagnosis of parotid sialadenosis. Egypt J Otolaryngol 2014;30:138-41
- Hermann GA, Vivino FB, Goin JE. Scintigraphic features of chronic sialadenitis and Sjögren's syndrome: a comparison. Nucl Med Commun. 1999;20(12):1123-1132. doi:10.1097/00006231-199912000-00004

Sicca-Syndrom

- Sicca betrifft nicht nur Auge und Mund: ①
 - **Nasentrockenheit:** ggf. Nasenbluten
 - **Rachentrockenheit:** trockener Husten, räuspern, Heiserkeit
 - **Hauttrockenheit:** Juckreiz, Schuppung, Elastizitätsverlust
 - **Scheidentrockenheit:** Dyspareunie, Komplikationen wie bakterielle Infekte oder Candidose



Bildquellen::

- Auge: <https://www.perfectlens.ca/articles/dry-eye-syndrome-causes-eye-redness> (abgerufen am 07.02.21)
- Mund: <https://huntersvilledentistry.com/bad-breath/dentist-huntersville-causes-treatment-dry-mouth/> (abgerufen am 07.02.21)
- Nase: <https://www.verywellhealth.com/dry-nose-and-sinuses-1192181> (abgerufen am 07.02.21)
- Rachen: <https://netdoctor.center/dry-throat.html> (abgerufen am 07.02.21)
- Haut: <https://www.eucerin.de/beratung/hautprobleme/xerose> (abgerufen am 07.02.21)
- Becken: <https://www.experto.de/praxistipps/scheidentrockenheit-ursachen-und-behandlungsmoeglichkeiten.html> (abgerufen am 07.02.21)



«It hurts so terribly to cry, but not so much as not being able to cry.»

Gone With The Wind

Margaret Mitchell

Bildquelle:
Aumuller, Al, 01.01.1941. https://en.wikipedia.org/wiki/Margaret_Mitchell#/media/File:Margaret_Mitchell_NYWTS.jpg (abgerufen am 07.02.21)

16

Sjögren-Syndrom

(Primäres & sekundäres Sicca-Syndrom)

Neue Terminologie:

Sjögren-Erkrankung

Primäre Sjögren-Erkrankung

Vs. assoziierte Sjögren-Erkrankung

Sjögren-Erkrankung

Historisches

Sjögren-Erkrankung: Historisches

- Benannt nach **Henrik Sjögren** (1899-1986, schwedischer Augenarzt)
- **Dissertation 1933** «*Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca. Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen*»
 - Kohorte mit 19 Frauen mit Keratitis filiformis aufgrund einer **Hyposekretion der Tränendrüse**
 - **Färbung** mit topischem Methylenblau, Biebricher Scharlach und Bengalrosa, anschliessend Untersuchung mit **Spaltlampe**
 - Messung der Tränensekretion mit **Schirmertest**
 - 13 hatten **Gelenkmanifestationen**
 - Bei einer Patientin wurde post mortem eine Histologie der **Glandula parotidea** und **sublingualis** durchgeführt, welche ein **intraglanduläres Entzündungsinfiltrat** zeigte



Figure 2. Henrik Sjögren and Maria Hellgren dissecting an eye in the anatomy theater of the Karolinska Institute (1921). (Courtesy of Ms. Gunvor Rönn.)

Quellen:

- Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca. Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tranendrusen. Acta Ophthalmol 1933;Suppl 2:1-151
- Juan Murube, Henrik Sjögren, 1899–1986, The Ocular Surface, Volume 8, Issue 1, 2010, Pages 2-7, ISSN 1542-0124.

Sjögren-Erkrankung

Definition

Sjögren-Erkrankung: Definition

- Systemische **autoimmun**-entzündliche Erkrankung aus der Gruppe der **Kollagenosen**
- Charakteristische Entzündung der **Tränen- und Speicheldrüsen** führt zu deren **Unterfunktion** und damit zum Leitsymptom der Augen- und Mundtrockenheit
- Typisches Labor mit positiven **ANA** und dazu passenden Anti-**SSA/SSB**-Antikörper sowie **Rheumafaktor** und **Hypergammaglobulinämie**
 - evtl. Kryoglobuline
 - N. B.: es gibt auch Pat. ohne typische Laborkonstellation!
- **Glandulärer** vs. **extraglandulärer** Befall
- **Primäres** vs. **Sekundäres** Sjögren-Syndrom
 - Sekundär:
 - wenn eine andere systemische autoimmune Erkrankung die Klinik dominiert
 - Andere **Kollagenosen** (Systemischer Lupus erythematoses, Systemische Sklerose, Myositis, Mischkollagenose), **rheumatoide Arthritis**
 - Bei **Organ-spezifischen** Autoimmunerkrankungen (z. B. Autoimmunthyreoiditis, primäre biliäre Cholangitis oder Autoimmunhepatitis)

Sjögren-Erkrankung: Definition

– 2016 EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für «Sjögren-Erkrankung»:

- Nota bene: Klassifikationskriterien sind KEINE Diagnosekriterien

Grundvoraussetzung:

- Okuläre/orale Sicca
 - oder
- Vd. a. Sjögren anhand ESSDAI (z.B. periphere Neuropathie, renale tubuläre Azidose)

Ausschlusskriterien:

Sarkoidose, Amyloidose, AIDS, Graft-versus-host disease, IgG4-assoziierte Erkrankung, aktive Hepatitis C-Infektion oder die Vorgeschichte einer Kopf-/Nackenbestrahlung (ein vor der Diagnosestellung bekanntes Lymphom hingegen ist kein Ausschlusskriterium, da das Sjögren manchmal auch später auftreten kann)

Kriterien (mind. 4 Punkte):

Labor	Anti-SSA (Ro)-Antikörper positiv	3 Punkte
Augensicca	Pathologischer Schirmertest (≤ 5 mm/ 5 Minuten in mind. 1 Auge)	1 Punkt
	Pathologischer «ocular staining Score» (mind. 5) oder pathologischer «Van Bijsterveld Score» (mind. 4) in mind. 1 Auge	1 Punkt
Mundsicca	Pathologische unstimulierte Speichelflussrate (≤ 0.1 ml/Minute)	1 Punkt
Speicheldrüsenbiopsie	Fokale lymphozytäre Sialadenitis mit Fokuscore (mind. 1 Fokus/ 4 mm^2)	3 Punkte

Sjögren-Erkrankung

Epidemiologie

Sjögren-Erkrankung: Epidemiologie

- Prävalenz: 43 pro 100'000 Menschen¹, gehäuft in **Europa und Asien**
- Durchschnittsalter bei Diagnosestellung²: **53 Jahre**
- Verhältnis Frauen-Männer²: **10:1**



■ ■



**Postmenopausale
Frau**
= Typische Sjögren-
Patientin

Quellen:

- ¹Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1983-1989. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205373
- ²Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B et al.: Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2015 Aug;14(8):670-9.
- Bild Prinzessinen, Disney. <https://spartanoracle.com/17317/opinions/disneys-top-ten-princesses> (abgerufen am 07.02.21)
- Bild Aladdin, Disney. [https://en.wikipedia.org/wiki/Aladdin_\(Disney_character\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Aladdin_(Disney_character))#/media/File:Aladdin_Disney_pose.png (abgerufen am 07.02.21)
- The Little Mermaid, Disney, Isaque Aréas, <https://www.goodhousekeeping.com/life/entertainment/g2915/what-disney-princesses-would-look-like-old-now-2015> (abgerufen am 07.02.21)

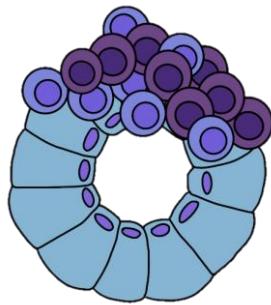
Sjögren-Erkrankung

Pathogenese

Sjögren-Erkrankung: Pathogenese

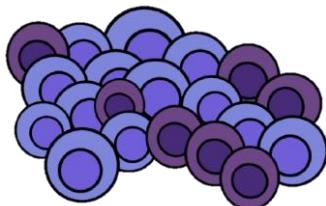
- Sowohl angeborenes (z. B. IFN) als auch adaptives (B- und T-Zellen) Immunsystem beteiligt
- 2 wesentliche Mechanismen:

- **Autoimmunepithelitis**



- **B-Zell-Hyperaktivität**

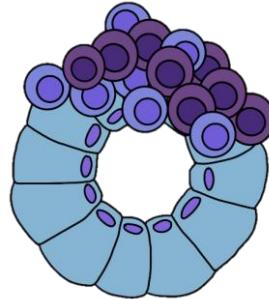
- Produktion von Autoantikörpern (Anti-SSA/SSB, Rheumafaktor)
- Produktion von Kryoglobulinämie
- Hypergammaglobulinämie



Quellen:

• Bilder © M. Sprecher

Sjögren-Erkrankung: Pathogenese



Triggerfaktoren zur Autoimmunepithelitis:

– Umweltfaktoren



- Virale Infekte wie EBV, CMV, HCV, HTLV-1, Coxsackievirus

– Hormonelle Faktoren



- Östrogenmangel

– Genetische Prädisposition



- Risikogene für B- und T-Zell-Signaltransduktion, IFN-System, «nuclear factor kappa pathway» und Antigen-Präsentation (HLA-DRA, HLA-DQB1, HLA-DQA1)

Oder kurz zusammengefasst:

→ Endogene und/oder virale **Trigger** führen bei **genetisch suszeptiblen** Personen zu einer **chronisch-entzündlichen** Reaktion ←

Quellen:

- Aeby, M & Maurer, B & Distler, O. (2017). Das primäre Sjögren-Syndrom – eine Systemerkrankung: Teil 1. Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum. 17. 10.4414/smfp.2017.03065.
- Bild Virus: https://de.freepik.com/vektoren-premium/verschiedene-cartoon-viren-maskottchen-und-grippe-mikroben-vektor-zeichen-design-set_4085012.htm (abgerufen am 24.02.21)
- Bild Östrogen: <https://shop.vegavero.com/mediafiles/Bilder/female-balance-post-1-DE.png> (abgerufen am 24.02.21)
- Bild DNS: <https://www.dreamstime.com/creative-comic-book-style-cartoon-dna-strand-original-image151004083> (abgerufen am 24.02.21)
- Bild Epithelzellen: <https://cellcartoons.net/character/epithelial-cell> (abgerufen am 24.02.21)

Sjögren-Erkrankung: Pathogenese

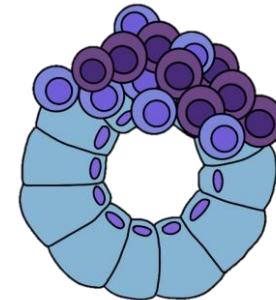
Für Interessierte!
(nicht prüfungsrelevant)

- Endogene und/oder virale **Trigger** führen bei **genetisch** suszeptiblen Personen zu einer chronisch-entzündlichen Reaktion:
 - **Apoptose** der Speicheldrüsenepithelzellen führt zur **Freisetzung** von Proteinen (z. B. SSA, Alpha- und Beta-Fodrin), welche als **Autoantigen** wirken
 - In Drüsen einwandernde **B- und T-Zellen** erkennen diese Autoantigene
 - B-Zellen werden dadurch zu **Antigen-präsentierende Zellen** und **Plasmazellen**, welche Autoantikörper produzieren (z. B. gegen SSA, SSB, Alpha- und Beta-Fodrin und muskarinische Acetylcholinrezeptoren)
 - Die Proliferation von B-Zellen wird zusätzlich durch verstärkte Produktion von BAFF («B-Zell-aktivierter Faktor») gefördert
 - Die Lymphozyten formieren sich in den Drüsen zu Aggregaten (ca. 75 % CD4-positive T-Helfer-Zellen, ca. 10% B-Zellen)
 - Zytotoxische T-Zellen führen zu einer Destruktion der Drüsen und damit u. a. zur Abnahme der Drüsensfunktion

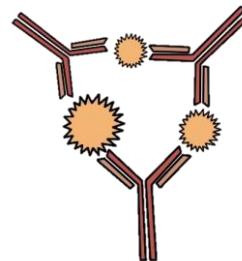
Quellen:

- Witte, T. Pathogenese und Diagnostik des Sjögren-Syndroms. *Z. Rheumatol.* 69, 50–56 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00393-009-0519-2>

Sjögren-Erkrankung: Pathogenese



- Extraglanduläre Manifestationen, 2 verschiedene Mechanismen:
 - **Autoimmun-induzierte** Entzündung der duktalen Epithelien (z. B. Leber als «primär biliäre Cholangitis», Niere als «interstitielle Nephritis»), ähnlich wie die Entzündung der Speichel- und Tränendrüsen
 - **Immunkomplex-Ablagerungs**-bedingte Entzündung (z. B. Glomerulonephritis, Vaskulitis mit palpabler Purpura, Polyneuropathie), meistens in Zusammenhang mit Kryoglobulinen, höhere Morbidität und Mortalität



Quelle:

- Baer, AN. Clinical manifestations of Sjögren's syndrome: Extraglandular disease. In: UpToDate, Fox, R (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Abgerufen am 12.02.21)
- Oxholm P, Asmussen K. Primary Sjögren's syndrome: the challenge for classification of disease manifestations. *J Intern Med*. 1996;239(6):467-474. doi:10.1046/j.1365-2796.1996.482818000.x

Sjögren-Erkrankung: Pathogenese

Genetische Prädisposition

- Gen-Polymorphismen
 - HLA-DR und HLA-DQ
 - Interferonsignaltransduktion

Umweltfaktoren

- Hormone
 - Oestrogendefizienz
- Viren (molekulares Mimikry?)
 - EBV/HCV/Retro, Enteroviren

Aktivierung des zellulären Immunsystems

Epithelzellen

- Glandulär, Gallengänge, renale Tubuli
- „Autoimmunepithelitis“

Entzündungszellen

- 70-80% CD4+ T-Lymphozyten
- CD8+ Lymphozyten
- B-Lymphozyten

Zyto-/Chemokine

- ### Interferonsignalwege
- BAFF

Lymphozytäre Infiltration und Funktionsstörung exokriner Drüsen

Sjögren-Erkrankung

Diagnostik

Sjögren-Erkrankung: Diagnostik

- Der Weg zur Diagnose «Sjögren-Erkrankung»
 - ① Verdachtsdiagnose stellen anhand Anamnese und Status (z. B. unklare Sicca-Symptomatik)
 - ② Sicca objektivieren (z. B. im Schirmer-Test)
 - ③ Entzündung objektivieren (z. B. im Labor, Biopsie, Ultraschall)

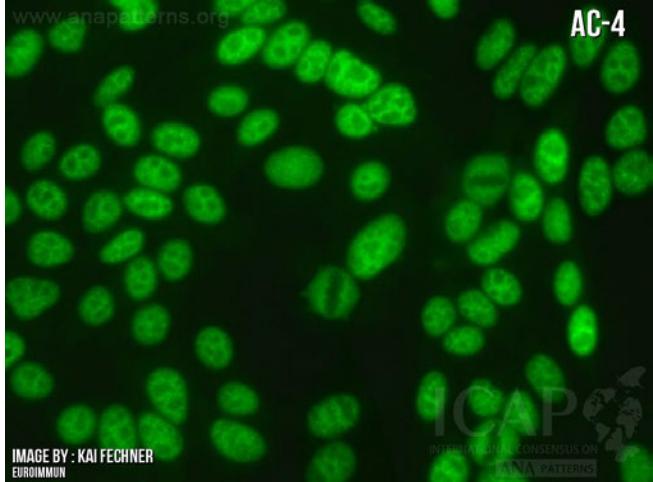


+ DDS
ausschliessen!!!

Bildquelle:
- «1-2-3», <https://de.dreamstime.com/stock-abbildung-ikonen-nummeriert-image88504243> (abgerufen am 07.02.21)

Sjögren-Erkrankung: Diagnostik

- **Labor** ③
 - ANA (AC-4-Muster = nuklear fein gesprenkelt)
 - Anti-SSA/-SSB
 - Rheumafaktor
 - Hypergammaglobulinämie
 - BSG, CRP
 - Komplementverbrauch (C3c, C4)
 - Kryoglobuline
 - Blutbild
 - Urin: Glomerulonephritis (Erythrozytenzylinder, Proteinurie), interstitielle Nephritis/ renale tubuläre Azidose (milde Proteinurie, Urin-pH ≥ 7 bei metabolischer Azidose)
- **Bildgebung der Speicheldrüsen** ③
 - Sonographie
 - (MRI)
 - (CT)
 - (Sialographie)
- **Speicheldrüsenbiopsie** ③
 - Unterlippenspeicheldrüsenbiopsie
 - (Parotisbiopsie)



Sjögren-Erkrankung: Diagnostik

- Labor 3

- ANA (AC-4-Muster = nuklear fein gesprenkelt)
- Anti-SSA/SSB
 - Nicht spezifisch, nicht pathognomonisch für Sjögren
 - Auch bei SLE, SSc, Myositis, Autoimmunhepatitis etc.
 - Anti-SSA assoziiert mit kongenitalem Leistungsblock und neonatalem Lupus
- Rheumafaktor (60%)
- Hypergammaglobulinämie
- BSG, CRP
- Komplementverbrauch (C3c, C4)
- Kryoglobuline
- Blutbild
- Urin: Glomerulonephritis (Erythrozytenzylinder, Proteinurie), interstitielle Nephritis/ renale tubuläre Azidose (milde Proteinurie, Urin-pH ≥ 7 bei metabolischer Azidose)

Bildquelle: https://www.anapatterns.org/view_pattern.php?pattern=4 (abgerufen am 07.02.21)

Sjögren-Erkrankung: Diagnostik

– Speichelrüsensonographie ③

- Longitudinal + axial Parotis und Submandibularis beurteilen
- Normal: homogenes Parenchym, von Umgebung gut abgrenzbar, isoechogen zur Schilddrüse
- Pathologisch: fokale anechogene Arieale («Leopardenmuster»), hyperechogene Bänder



Abb. 1 ▲ Schallkopfposition für die Abbildung der linken Glandula parotis im Longitudinal-schnitt



Abb. 2 ▲ Schallkopfposition für die Abbildung der linken Glandula submandibularis im Transversalschnitt

Zeitschrift für Rheumatologie 7 - 2017



Bildquelle:

- Kopf mit Ultraschall: Z Rheumatol 2017 · 76:589–594 DOI 10.1007/s00393-017-0305-5, V.S. Schäfer, W. A. Schmidt
- Parotis-Sonographie: M. Sprecher, mit freundlicher Genehmigung der Patientin
- Leopard: «Tarzan», Disney, <https://www.pinterest.de/pin/3851282056093568085/> (abgerufen am 07.02.21)

Sjögren-Erkrankung: Diagnostik

- Speichelrüsenbiopsie ③

- Bei typischer Klinik (z. B. pathologischer Schirmertest, hochtitrig positive Anti-SSA-Antikörper) nicht obligat
- Indikation:
 - **Bestätigung** der Verdachtsdiagnose, v. a. bei fehlenden Anhaltspunkten für Autoimmunität (z.B. negative oder grenzwertige Anti-SSA/SSB-Antikörper)
 - Ausschluss anderer **Differentialdiagnosen** (z.B. IgG4-assoziierte Erkrankung, Sarkoidose, MALT-Lymphom)
 - **Risikoabschätzung für Lymphom** (Keimzentren-ähnliche Struktur, hoher Focus-Score)
- An Unterlippe (= Normalfall) oder Parotis möglich

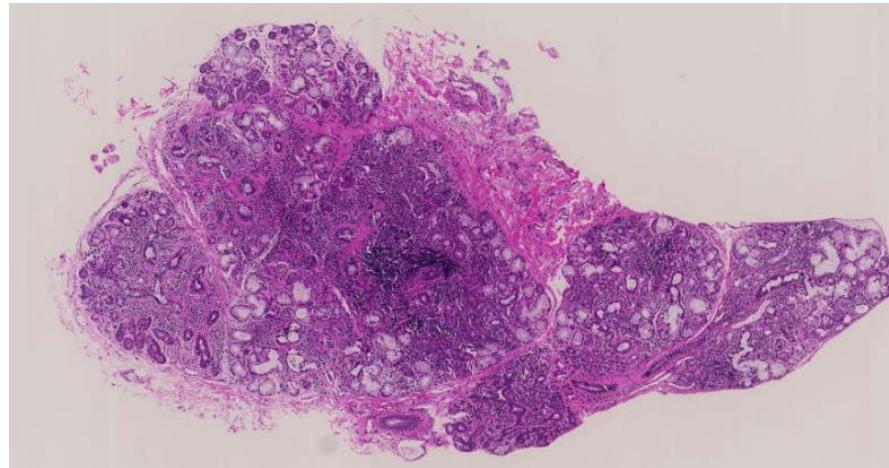


Bildquelle:
- Medscape: Lip Biopsy, Updated: Aug 09, 2018. Author: Johnathan D McGinn, MD, FACS; Chief Editor: Arlen D Meyers, MD, MBA
- Spijkervet FK, Haaeke E, Kroese FG, Bootsma H, Vissink A. Parotid Gland Biopsy, the Alternative Way to Diagnose Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(3):485-499. doi:10.1016/j.rdc.2016.03.007

Sjögren-Erkrankung: Diagnostik

– Speicheldrüsenbiopsie ③

- Histologie:
 - **Fokale lymphozytäre Sialadenitis**
 - Focus-Score ≥ 1 pro $4 \text{ mm}^2 = > 50$ Lymphozyten (im Bereich normal erscheinender Acini)
 - Typischerweise **periduktal**
 - Keimzentrenstruktur möglich → Lymphomrisiko
 - CAVE:
 - **Nicht pathognomisch** bei Sjögren (z. B. auch bei anderen Kollagenosen ohne Sicca-Symptomatik, bis zu 15% der Gesunden/Älteren)*
 - V. a. Parenchymatrophie, Fibrosierung, vereinzelte Lymphozyten auch bei Älteren



Quellen:

- Radfar L, Kleiner DE, Fox PC, Pillemer SR. Prevalence and clinical significance of lymphocytic foci in minor salivary glands of healthy volunteers. *Arthritis Rheum.* 2002;47(5):520-524. doi:10.1002/art.10668
- Bild Speicheldrüse: © Institut für Pathologie, Dr. med. Eugenia Haralambieva, mit freundlicher Genehmigung der Patientin

Sjögren-Erkrankung

Extraglanduläre Manifestationen

Sjögren-Erkrankung: Extraglanduläre Manifestationen

- **Fatigue**
 - DD Übergang zu **Fibromyalgiesyndrom**
- **Gelenke**
 - Arthralgien
 - Nicht-erosive Polyarthritis
- **Muskulatur**
 - Myalgien
 - Myositis sehr selten
- **Haut**
 - Photosensitive Exantheme
 - Erythema multiforme
 - Urtikarielle Hautläsionen
 - Raynaudphänomen
- **(Kutane) Vaskulitis**
 - **Purpura**
 - Ulzera
 - Urtikariavaskulitis
 - Kryoglobulinämie?
- **PNS**
 - **Small fiber-NP, sensomotorische PNP**
 - Mononeuritis multiplex
- **Lunge**
 - Husten
 - **ILD mit restriktiver Ventilationsstörung**
- **Niere**
 - **Interstitielle Nephritis** mit distal tubulärer Azidose
 - Glomerulonephritis, membranoproliferativ, membranös
- **ZNS**
 - Vaskulitis
 - Demyelinisierung
- **Herz**
 - Myokarditis
 - Perikarditis
- **GIT**
 - Pankreatitis
 - Gastritis
- **Blut**
 - Zytopenien
 - Anti-SSA → **kongenitaler Leitungsblock, neonataler Lupus**
 - Lymphom

Quelle:

- © 2020 Prof. Britta Maurer
- Baer, AN. Clinical manifestations of Sjögren's syndrome: Extraglandular disease. In: UpToDate, Fox, R (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Abgerufen am 12.02.21)

Sjögren-Erkrankung: Extraglanduläre Manifestationen

- Fatigue, Arthralgien und Myalgien

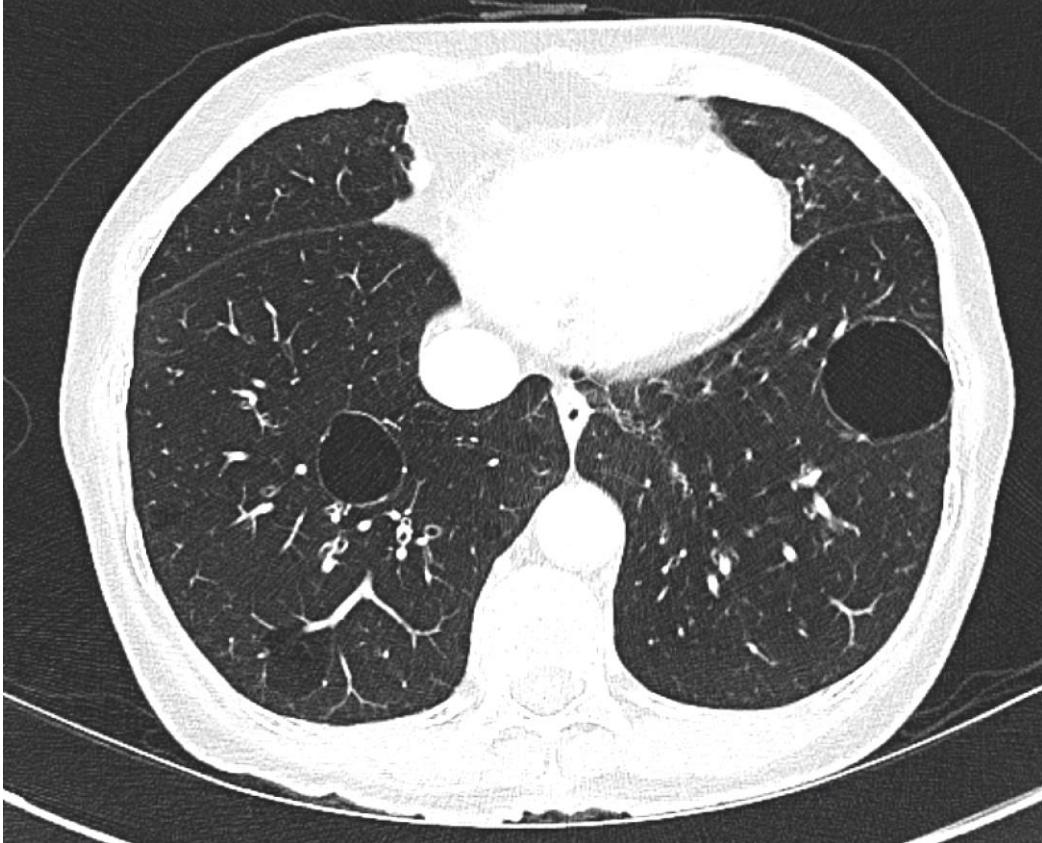
- Sehr häufig
- Z. T. Übergang in ein fibromyalgisches Syndrom
- DD Arthritis und Myositis ausschliessen



Quelle:

- Baer, AN. Clinical manifestations of Sjögren's syndrome: Extraglandular disease. In: UpToDate, Fox, R (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Abgerufen am 12.02.21)
- Bild Müder Mann. <https://www.gutschild.de/blog/muede-hinterm-lenkrad-sekundenschlaf-vermeiden> (abgerufen am 13.02.21)
- Bild Mädchen mit Schmerzen. <https://pic.17qq.com/uploads/cprmmhomlov.jpeg> (abgerufen am 13.02.21)

Sjögren-Erkrankung: Extraglanduläre Manifestationen



Quelle:

- Baer, AN. Clinical manifestations of Sjögren's syndrome: Extraglandular disease. In: UpToDate, Fox, R (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Abgerufen am 12.02.21)
- CT Thorax © USZ mit freundlicher Genehmigung der Patientin
- Foto Petechien © 2020 mit freundlicher Genehmigung der Patientin

Sjögren-Erkrankung: Extraglanduläre Manifestationen

- Lymphom

- Risiko **5-10%**
- Meist B-Zell-Lymphome mit niedriger/ intermediärer Malignität
 - V. a. MALT-Lymphome (60%)
 - Seltener aggressive B-NHL (z. B. diffus-grosszellig)
- Lokalisation häufig in der Speicheldrüse, aber auch extraglandulär möglich (z. B. Lunge, Magen, Lymphknoten)
- Risikofaktoren (nicht prüfungsrelevant):
 - Lymphadenopathie
 - Hautvaskulitis
 - Peripherie Polyneuropathie
 - Persistierende Speicheldrüsenschwellung (v. a. wenn einseitig, derb, schmerzlos)
 - Spleno-/Hepatomegalie
 - Labor:
 - Anämie, Lymphopenie
 - Komplementverbrauch
 - Tiefes CD4+/CD8+-T-Zell-Verhältnis ≤ 0.8
 - Anti-SSA-/SSB-Antikörper, Rheumafaktor, Kryoglobuline
 - Normalisierung der Hypergammaglobulinämie
 - Monoklonale Gammopathie inkl. Leichtketten im Urin

Quelle:

- Baer, AN. Clinical manifestations of Sjögren's syndrome: Extraglandular disease. In: UpToDate, Fox, R (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Abgerufen am 12.02.21)
- Quartuccio L, Baldini C, Bartoloni E et al.: Anti-SSA/SSB-negative Sjögren's syndrome shows a lower prevalence of lymphoproliferative manifestations, and a lower risk of lymphoma evolution. Autoimmun Rev. 2015 Nov;14(11):1019-22.
- Voulgaridis M, Ziakas PD, Papageorgiou A: Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren syndrome. Medicine (Baltimore). 2012 Jan;91(1):1-9.
- Theander E, Henriksson G, Ljungberg O: Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. Ann Rheum Dis 2006;65:796-803.
- Voulgaridis M, Dafni UG, Isenberg DA: Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. Arthritis Rheum. 1999 Aug;42(8):1765-72.

Sjögren-Erkrankung Therapie

Sjögren-Erkrankung: Therapie

- Glanduläre Manifestationen

- Sicca:
 - Rein symptomatisch (Tränen- und Speichelersatzmittel)
 - Regelmässige Dentalhygiene + zahnärztliche Kontrollen
- Rezidivierende Speicheldrüsenschwellungen:
 - Ggf. Immunsuppression (z. B. B-Zell-depletierendes Biologikum (Rituximab))



- Extraglanduläre Manifestationen:

- Meistens immunmodulatorisch/-suppressiv
 - **Glukokortikoide** (vorübergehend)
 - **Konventionelle DMARDs** (z. B. Methotrexat)
 - **Biologika** (z. B. B-Zell-depletierendes Biologikum (Rituximab))
 - Bei Arthralgien ist Therapieversuch mit Hydroxychloroquin möglich
 - Arthritis wird i. d. R. wie bei einer rheumatoiden Arthritis behandelt (z. B. mit Methotrexat)
 - Hydroxychloroquin bei Anti-SSA senkt bei geplanter Schwangerschaft Risiko für kongenitalen Leitungsblock
- Lymphome werden gemäss onkologischen Leitlinien behandelt



Quellen:
• Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):3-18. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216114
• Bild Augentropfen: <https://hylo.de/behandlung-trockener-augen/augentropfen> (abgerufen am 24.02.21)
• Bild Infusion: <https://infusionassociates.com/what-is-infusion-therapy> (abgerufen am 24.02.21)

Sjögren-Erkrankung

Beispiele

Sjögren-Erkrankung: Beispiele

Fall 1:

- **Anastasia, 68 J.**
 - Sicca seit 10 J.
 - Fatigue
 - Myalgien, Arthralgien



- ANA 1:320
- Anti-SSA/SSB und RF positiv
- Schirmertest:
 - Li: 7 mm/5 Min., re: 3 mm/5 Min.
- Speicheldrüsenbiopsie Unterlippe:
 - Fokus-Score >1

Fall 2:

- **Drisela, 57 J.**
 - Sicca seit 3 J.
 - Fatigue
 - Myalgien, Arthralgien
 - Gewichtsverlust



- ANA 1:160
- Anti-SSA/SSB und RF negativ
- Schirmertest:
 - Li: 5 mm/5 min, re: 3 mm/5 Min.
- Speicheldrüsenbiopsie Unterlippe:
 - Fokus-Score >1

Quellen:

- Bild Anastasia: © Disney.
https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fmydisneyenglish.fandom.com%2Fwiki%2FAnastasia_Tremaine&psig=AOvVaw3bfXQm68P_Lb8X8yWhGPO&ust=1645796239059000&source=images&cd=vfe&ved=0CAgQjRxqFw
oTCJj02a-3mPYCFQAAAAAdAAAAAAABAO (abgerufen am 24.02.22)
- Bild Drisela: © Disney. <https://i.pinimg.com/originals/b4/92/5d/b4925dbe09121db036f88f4bea08ccbc.jpg> (abgerufen am 24.02.22)

Sjögren-Erkrankung: Beispiele

Fall 1:

- **Anastasia, 68 J.**
 - Formell Kriterien für Sjögren erfüllt



- Diagnose: Primäres seropositive Sjögren-Erkrankung

Fall 2:

- **Drisela, 57 J.**
 - Formell Kriterien für Sjögren erfüllt



- Diagnose: HIV-Infektion

Differentialdiagnosen ausschliessen vor
Diagnosestellung!

Quellen:

- Bild Anastasia: © Disney.
https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fmydisneyenglish.fandom.com%2Fwiki%2FAnastasia_Tremaine&psig=AOvVaw3bfXQm68P_Lb8X8yWhGPO&ust=1645796239059000&source=images&cd=vfe&ved=0CAgQjRxqFwotCJ02a-3mPYCFQAAAAAdAAAAABAO (abgerufen am 24.02.22)
- Bild Drisela: © Disney. <https://i.pinimg.com/originals/b4/92/5d/b4925dbe09121db036f88f4bea08ccbc.jpg> (abgerufen am 24.02.22)

Sicca-Erkrankung: Differentialdiagnosen

Basislabor:

- ③
- Diff-BB, BSG, CRP, Komplement
 - Transaminasen, GGT, AP, Bilirubin, TSH
 - ANA, Anti-SSA/SSB, RF
 - Eiweisselektrophorese, Immunfixation
 - Screening HIV, HCV, HB
 - Nüchtern-Glukose, HbA1c



DD Sicca

Alter & Menopause

- Medikamente (Antidepressiva, Neuroleptika, Antikparkinson-Medikamente, Antihistaminika, Anticholinergika, Benzodiazepine, Morphine, Antihypertensiva (B-Blocker), Diuretika, Antiretrovirale Medikamente)
- Noxen (Nikotin, Alkohol, THC, Ecstasy, Kokain)

Diabetes mellitus

Infektiös (HCV, HIV, Mumps)

Granulomatöse Erkrankungen (Sarkoidose, Tuberkulose, Lepra)

Autoimmun (Primäres/ sekundäres Sjögren-Syndrom, IgG4-assoziierte Erkrankung)

Dehydratation

Radiotherapie (im Kopf-/Halsbereich)

Psychosomatisch (Angst, Depression, Fibromyalgiesyndrom, chronisches Fatigue-Syndrom)

Vitamin-A-Mangel

Graft-versus-host-disease

Lymphome

Kongenital fehlende oder malformierte Drüsen



Quellen:

- Foto Blutröhrchen: https://de.freepik.com/fotos-premium/vacutainer-blutsammelroehrchen-edta-blutroehrchen-fuer-den-cbo-test-im-labor_2139398.htm (abgerufen am 24.02.21)
- Schirmertest Abmoss: <https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/blogmedia.miamed.de/wp-content/uploads/2015/08/5.jpg> (abgerufen am 07.02.21)
- Bild Röntgen mit Sarkoidose: <https://radiosurf.elearning.aum.mnl.unibe.ch/htmls/slide.html?radiosurf%7Cthorax%7Clocalisation%7Corglunginterstit%7C7> (abgerufen am 24.02.21)
- Medscape: Lip Biopsy, Updated: Aug 09, 2018. Author: Johnathan D McGinn, MD, FACS; Chief Editor: Arlen D Meyers, MD, MBA
- Kopf mit Ultraschall: Z Rheumatol 2017 · 76:589–594 DOI 10.1007/s00393-017-0305-5, V.S. Schäfer, W. A. Schmidt

Sjögren-Erkrankung: Beispiele

- Andrea, 56 J.

- ED Primäres seropositive Sjögren-Erkrankung vor 8 J. mit rein glandulärer Manifestation
- Aktuell Vorstellung wegen einseitiger, derber, schmerzhafter Parotisschwellung seit vier Wochen
- Seit zwei Wochen «rote Knöchten» an den Beinen
- Anti-SSA/SSB und RF hochtitrig positiv, keine Hypergammaglobulinämie mehr



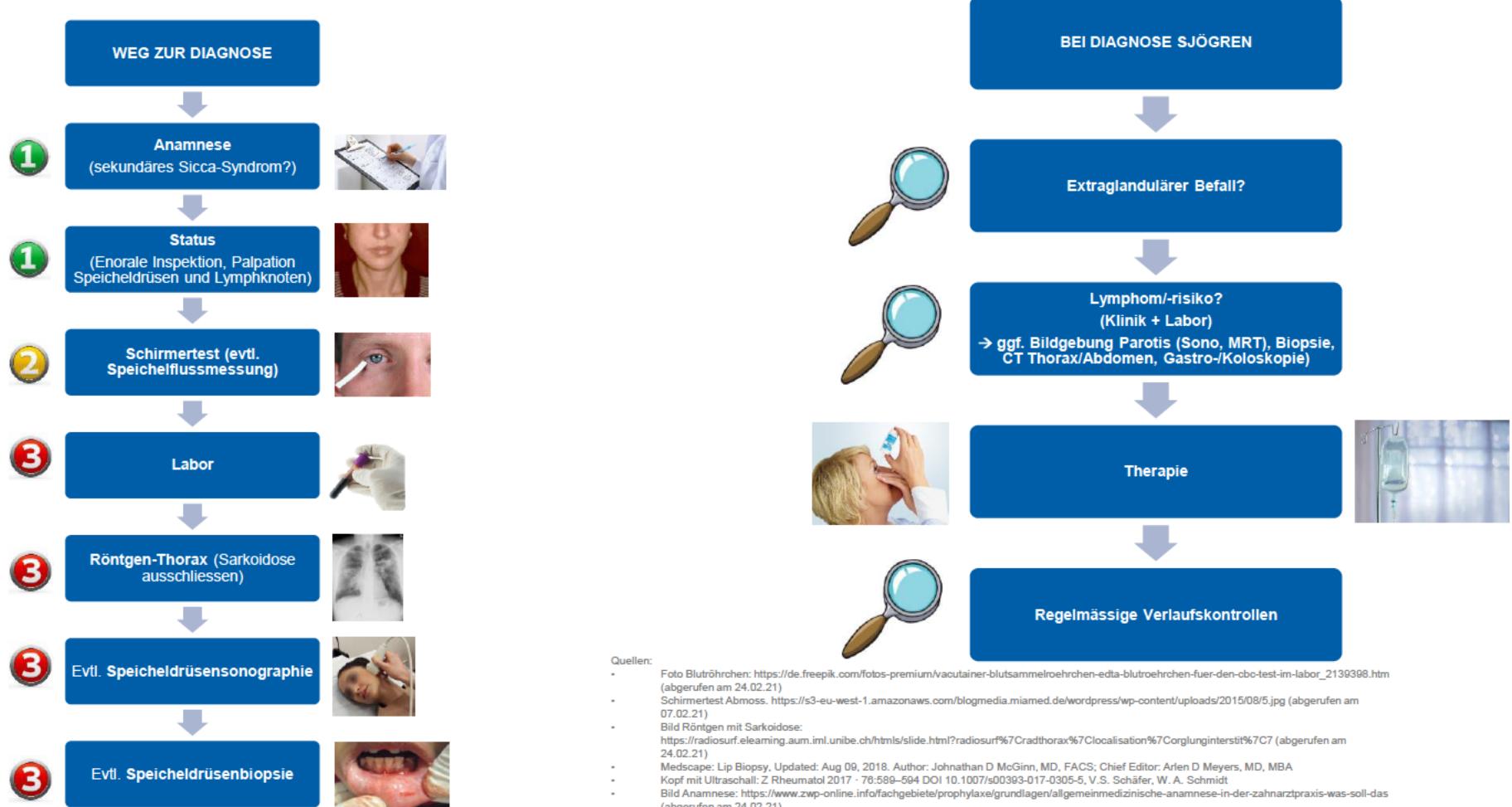
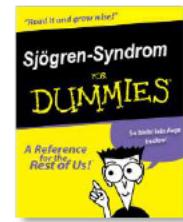
Diagnose: MALT-
Lymphom der rechten
Parotis

Quelle:

• Bild Parotisschwellung: Prof. Dr. Behrbohm H, «Erkrankungen der Speicheldrüsen – ein Buch mit 7 Siegeln? Teil 1 – Medizin zwischen Befunden und Symptomen», Fachbeitrag Oralchirurgie Journal 1, 2016

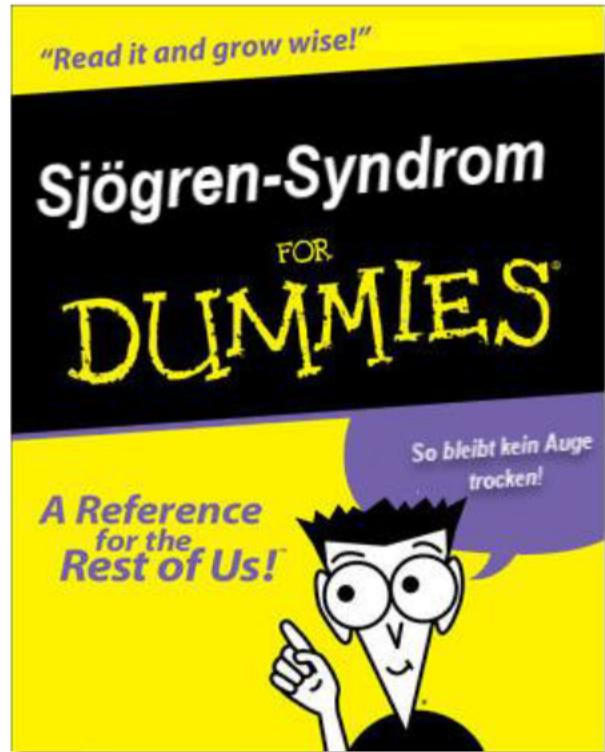
• Bild Unterschenkel: Frangoulis G.E., Moutsopoulos H.M., Stone J.H. (2011) Vasculitis and Sjögren's Syndrome. In: Ramos-Casals M., Stone J., Moutsopoulos H. (eds) Sjögren's Syndrome. Springer, London. https://doi.org/10.1007/978-0-85729-947-5_12

Sjögren-Erkrankung: Gebrauchsanleitung



«Sjögren für Dummies»

- Entzündlich-rheumatische Systemerkrankung, Untergruppe der Kollagenosen
- Pathogenetisch kommt es durch Hormon-/Gen-/Umweltfaktoren zu einer **Autoimmunepithelitis** der Speicheldrüsen, welche zur einer **Hyperaktivität** der B-Zellen führt
- Primär (als eigenständige Erkrankung) vs. assoziiert/sekundär (im Rahmen einer anderen Erkrankung, welche klinisch im Vordergrund steht, z. B. eine andere Kollagenose oder anderen Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Autoimmunhepatitis, primär sklerosierende Cholitis)
- Typisches Labor (nicht obligat): positive **ANA**, positive Anti-**SSA/SSB**-Antikörper, positiver **Rheumafaktor**, Hypergammaglobulinämie
- Typisch ist der **glanduläre** Befall (primär Tränen- und Speicheldrüsen), welcher zum Kardinalsymptom Sicca führt
 - Nachweisbar im Schirmertest (Tränenflussmessung) oder Saxontest (Speichelflussmessung)
 - Sicca-Therapie nur symptomatisch (Tränen- und Speichelersatzmittel)
- Gehäuftes Auftreten von **Arthralgien** (ohne Arthritis) und **Myalgien** (ohne Myositis) sowie **Fatigue** mit fliessendem Übergang in ein sekundäres **fibromyalgisches Syndrom**
- **Extraglandulärer** Befall möglich:
 - Lungenbefall (z. B. interstitielle Lungenerkrankung/ Lungenfibrose)
 - Nervenbefall (z. B. periphere Polyneuropathie, Small-Fiber-Polyneuropathie, Multiple-Sklerose-ähnliche Läsionen)
 - Gelenkbefall (meist milde, meist ohne Erosionen)
 - Hautbefall (z. B. palpable Purpura, ähnliche Läsionen wie beim Systemischen Lupus erythematoses möglich)
 - Nierenbefall (z. B. tubulo-interstitielle Nephritis, sehr selten Glomerulonephritis)
 - Therapie meistens durch Immunsuppression (z. B. Glukokortikoide, Biologika wie Rituximab)
- Gefürchtete Komplikation: **Lymphom** (Risiko 5-10% bei Seropositivität)





«Wenn die Schwestern so des Abends Arm in Arm hoch durch das Wasser hinaufstiegen, dann stand die kleinste Schwester ganz allein und sah ihnen nach, und es war ihr, als ob sie weinen müsste, **aber die Seejungfrau hat keine Tränen, und darum leidet sie viel mehr.**»

Den lille Havfrue

Hans Christian Andersen

Bildquelle: «The little Mermaid», Disney. <https://www.gids.tv/film/the-little-mermaid-1989> (abgerufen am 07.02.21)

52

Sicca-Syndrome: Beispiele

- **Hans, 60 J.**
 - Augentrockenheit
 - Schwellung der linken Tränendrüse
 - Schirmertest pathologisch
 - ANA, Anti-SSA/SSB, RF negativ



Diagnose: IgG4-
assoziierte Erkrankung

Quelle:

* Bild Auge: Stone, John. (2013). Extra-Pancreatic Features of Autoimmune Pancreatitis (IgG4-Related Disease) *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*, DOI: 10.3998/panc.2013.19

IgG4- assoziierte Erkrankung



IgG4-assoziierte Erkrankung: Allgemeines



- Inflammatorische, fibrosierende Systemerkrankung, die zu entzündlichen Schwellungen und **Tumor-ähnlichen Raumforderungen** führt
→ Modernere Auffassung: Vaskulitis variabler Gefässgrösse (Histologie!)
- Charakteristische Histologie mit hohen Anteil an **IgG4-exprimierenden Plasmazellen**
- In multiplen Organen und Körperregionen (zeitgleich oder nacheinander)
- Kann zu **Organdysfunktion, Organversagen** bis hin zum **Tod** führen.
- Kann **verwechselt** werden mit Malignom, Infekt oder anderen immunvermittelten Erkrankungen (Sjögren-Erkrankung, andere Vaskulitis etc.)

- Bild Feuer abgerufen am 28.11.2021 auf <http://assets.stickpng.com/images/58469c62cef1014c0b5e47f6.png>
- Bild Narbe abgerufen am 28.11.2021 auf <https://cdn.picpng.com/scars/small/scars-hd-33384.png>

IgG4-assoziierte Erkrankung: Allgemeines

- Praktisch jedes Organ kann betroffen sein, die häufigsten Manifestationen aber sind:
 - IgG4-assoziierte **Pankreatitis**
 - IgG4-assoziierte **sklerosierende Cholangitis**
 - IgG4-assoziierte **Mikulicz-Erkrankung** (Tränen-, Parotis-, Submandibularisdrüsen)
 - **Orbitaerkrankung** (mit Proptose)
 - IgG4-assoziierte **Retroperitoneale Fibrose** (eine Unterform von früher «Morbus Ormond», mit chronischer Periaortitis, welche Uretheren betreffen und zu Hydronephrose führen kann)

Quelle:

- Moutsopoulos HM, Fragoulis GE, Stone JH. **Pathogenesis and clinical manifestations of IgG4-related disease.** In: UpToDate, Fox, R (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Abgerufen am 24.02.21)

IgG4-RD: Pathogenese

- A. e. **autoimmune** Erkrankung mit Beteiligung von B- und T-Zellen (v. a. CD4+ sowie follikuläre T-Helferzellen)
 - Aktivierte zytotoxische T-Zellen:
 - Granzyme B und Perforin → zerstören Gewebe
 - IL-1, TGF- β , IFN- γ → führen zu Fibrose
 - Follikuläre T-Helferzellen:
 - fördern B-Zell-Proliferation/-Differenzierung
 - regulieren Keimzentrenbildung, B-Zellklassenwechsel
- Verschiedene **postulierte Autoantigene**
 - z. B. Galectin-3, Laminin 111, Annexin A11, welche durch unbekannte Mechanismen Toleranz verlieren
 - Unbekannte Antigene führen zu einer spezifischen Aktivierung von T- und B-Lymphozyten
- IgG4 sind wahrscheinlich **nicht** pathogen
 - eher **Epiphänomen** mit antiinflammatorischer Rolle als Reaktion auf Zytokine wie IL-4

IgG4-assoziierte Erkrankung: Klinik



- Klinik abhängig von Lokalisation der Raumforderung:
 - Beispiele:
 - Kompression von Gefäßen → Beinödeme, Hydrozele
 - Kompression von Ureter → Oligurie, postrenales Nierenversagen
 - Bei Pankreasbefall oft Gewichtsverlust über Monate
- Oft guter Allgemeinzustand, kein Fieber
- Gehäufte Allergien
- Typischerweise extrem gutes Ansprechen auf Glukokortikide

• Epidemiologie:

- M > F
- Prävalenz: 0.28-1.08 pro 100'000
- EM oft zwischen 60-70 Jahren



- Bild Bienen abgerufen am 29.11.21 auf https://www.gigergraphics.ch/files/images/cartoon/gigergraphics-cartoon_32.jpg
- Bild Fieber abgerufen am 29.11.21 auf <https://previews.123rf.com/images/tawesit/tawesit1604/tawesit160400069/55743186-health-man-gets-fever-cartoon-drawing.jpg>
- Moutsopoulos HM, Fragoulis GE, Stone JH. Pathogenesis and clinical manifestations of IgG4-related disease. In: UpToDate, Fox, R (Ed). UpToDate, Waltham, MA. (Abgerufen am 24.02.21)
- Loock, J., Manger, B. IgG4-assoziierte Erkrankung. Z. Rheumatol. 72, 151–162 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00393-012-1104-7>

IgG4-assoziierte Erkrankung: Klinik



Vergrösserung von Parotis,
Tränen- &
Submandibularisdrüsen bei
Autoimmunpankreatitis



Dacryoadenitis bei IgG4-RD

© Bildquelle: Vashi, B., & Khosroshahi, A. (2019). IgG4-Related Disease with Emphasis on Its Gastrointestinal Manifestation. *Gastroenterology clinics of North America*, 48(2), 291–305. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.02.008>

IgG4-assoziierte Erkrankung: Labor



- Serum-IgG4 (bei 2/3)
 - CAVE: auch erhöht bei Pankreaskarzinomen (10 %), EGPA u. v. m., sogar in der Normalbevölkerung (5 %)
- Hypergammaglobulinämie (ca. 60 %)
- Eosinophilie (bei 1/3)
- Komplementverbrauch (40 %)

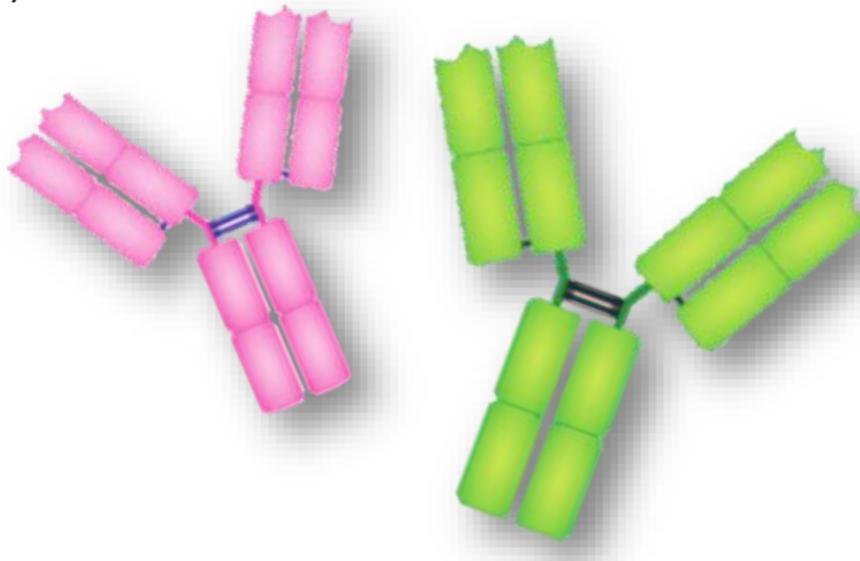


Bild Antikörper von Hisanori Umehara, abgerufen am 29.11.21 auf https://www.researchgate.net/figure/Structural-characteristics-of-IgG4-51-Generally-each-immunoglobulin-monomer-consists_fig1_224038026

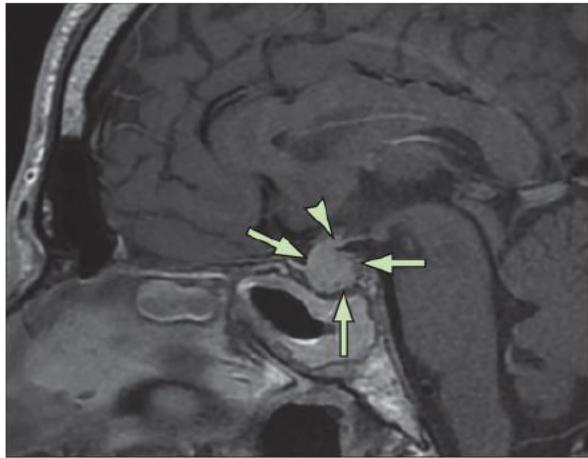
IgG4-assoziierte Erkrankung: Radiologie



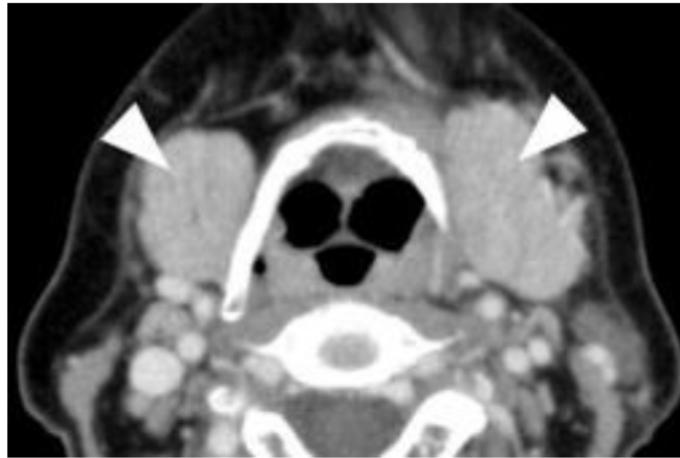
«sausage-like» vergrössertes
Pankreas mit umgebender
Weichteilreaktion

Bild: Han, Q., Ganesh, H. & DiSantis, D.J. The "Sausage" pancreas. *Abdom Radiol* 41, 1003 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0642-x>

IgG4-RD: Radiologie



Vergrösserte Hypophyse
bei IgG4-RD



Vergrösserte Submandibularis
bei IgG4-RD

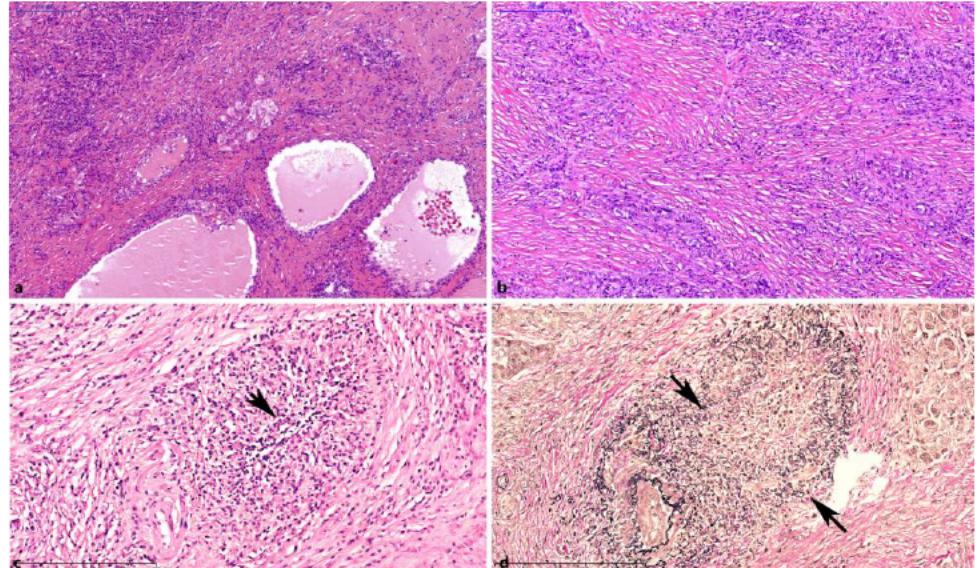
Bild Hypophyse: AbdelRazek MA, Venna N, Stone JH. IgG4-related disease of the central and peripheral nervous systems. Lancet Neurol. 2018 Feb;17(2):183-192. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30471-4. PMID: 29413316.

Bild Submandibularis: Takano K, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T. Recent advances in knowledge regarding the head and neck manifestations of IgG4-related disease. Auris Nasus Larynx. 2017 Feb;44(1):7-17. doi: 10.1016/j.anl.2016.10.011. Epub 2016 Dec 10. PMID: 27956101.

IgG4-assoziierte Erkrankung: Histologie



- Definiertes **histologisches Muster!**
 - Gewebeinfiltration mit **IgG4-exprimierenden Plasmazellen**
 - Storiforme **Fibrosierung**
 - Obliterierende **Phlebitis**
 - Geringgradige bis moderate **Eosinophilie**



a, b IgG4-assoziierte Thyreoiditis) a mit diffuser lymphoplasmazellulärer Infiltration, die zu einer teilweisen Atrophie der Follikel geführt hat, und b mit storiformer Fibrose. c, d IgG4-assoziierte autoimmune Pankreatitis (Typ 1) mit obliterativer Phlebitis (Pfeil; c), die erst in der Elastin-Färbung gut sichtbar wird (Pfeile; d)

Quelle:

- Moutsopoulos HM, Fragoulis GE, Stone JH. Pathogenesis and clinical manifestations of IgG4-related disease. In: UpToDate, Fox, R (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Abgerufen am 24.02.21)
- Loock, J., Manger, B. IgG4-assoziierte Erkrankung. Z. Rheumatol. 72, 151–162 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00393-012-1104-7>
- Bild: Detlefsen, S., Klöppel, G. Histopathologie der IgG4-RD. Z. Rheumatol. 75, 666–674 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0130-2>

IgG4-assoziierte Erkrankung: Diagnose

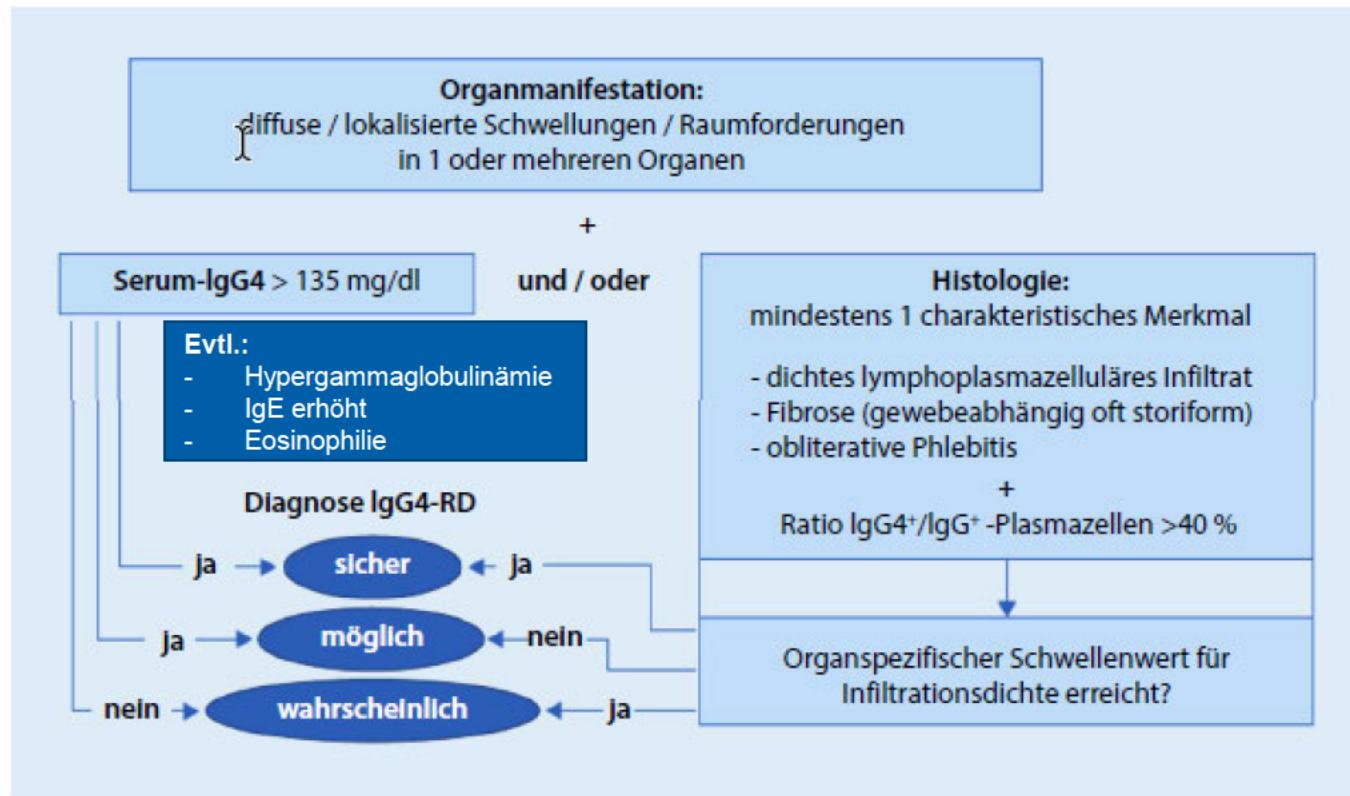


Abb. 2 ▲ Diagnostischer Algorithmus für die IgG4-RD [15]. Die Diagnosestellung ist auch über parallel existierende diagnostische Kriterien für bestimmte Organmanifestationen (Pankreas, Speicheldrüsen, Niere) möglich. Alternativ mögliche Diagnosen (Malignome, Lymphom, Infektionen, andere rheumatische Erkrankungen u. a.) müssen ausgeschlossen werden

Quelle:

- Diller, M., Evert, K. & Fleck, M. IgG4-assoziierte Erkrankungen. *Z Rheumatol* 75, 575–579 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0112-4>
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al (2012) Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 22:21–30
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK et al (2012) Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 25:1181–1182

IgG4-assoziierte Erkrankung: Differentialdiagnosen

Tab. 1 Übersicht über wichtige Differentialdiagnosen (Auswahl) der IgG4-RD in Abhängigkeit von speziellen Organmanifestationen

Manifestationsort	Wichtige Differentialdiagnosen (Auswahl)
Aorta	Riesenzellarteritis Takayasu-Arteritis Infektiöse Aortitis [41]
Gallenwege	Primäre sklerosierende Cholangitis Gallenwegskarzinom
Lunge	Sonstige interstitielle Pneumonien Maligne Tumoren (primär/sekundär) Granulomatöse Prozesse ANCA-assoziierte Kleingefäßvaskulitiden
Lymphknoten	Unspezifische/infektiöse Lymphadenitis Lymphom/Metastasen Castleman-Erkrankung
Orbita	Lymphom Granulomatose mit Polyangiitis Erdheim-Chester-Erkrankung (o. a. Histiozytose)
Pankreas	Pankreaskarzinom Lymphom Pankreatitis anderer Genese (z. B. toxisch, biliär, viral)
Retroperitoneum	Lymphom, maligne Infiltration Radiogene Fibrose Erdheim-Chester-Erkrankung
Speicheldrüsen	Sjögren-Syndrom Adenotrope Viruserkrankung Lymphom, primäre Tumoren Sarkoidose
Tränendrüsen	Lymphom, primäre Tumoren Sjögren-Syndrom Sarkoidose

Quelle:

- Loock, J., Manger, B. IgG4-assoziierte Erkrankung. *Z. Rheumatol.* 72, 151–162 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00393-012-1104-7>

IgG4-assoziierte Erkrankung: Therapie + Verlauf

- Remissionsinduktion mit **Glukokortikoiden** (z. B. 30-40 mg Prednison/Tag für 2-4 Wochen, anschliessend langsames Ausschleichen)
- **Konventionelle immunsupprimierende Basistherapeutika** (z. B. Azathioprin, MMF (Mycophenolat Mofetil))
- Anti-CD20-B-Zell-Therapie (**Rituximab**) bei schweren Fällen
- Fibrotische Läsionen ohne Krankheitsaktivität oder mit Kompression wichtiger Strukturen: ggf. **chirurgische** Resektion

- Unbehandelt besteht Gefahr irreversibler Organschädigung infolge Fibrosierung
- Spontanremission selten (meistens chronisch-rezidivierender Verlauf)
- Sehr gutes Ansprechen auf Glukokortikoide ist typisch
- Evtl. erhöhtes Malignomrisiko (solide Tumore, NHL) 3-5 J. nach Diagnosestellung (3-16x)

Quelle:

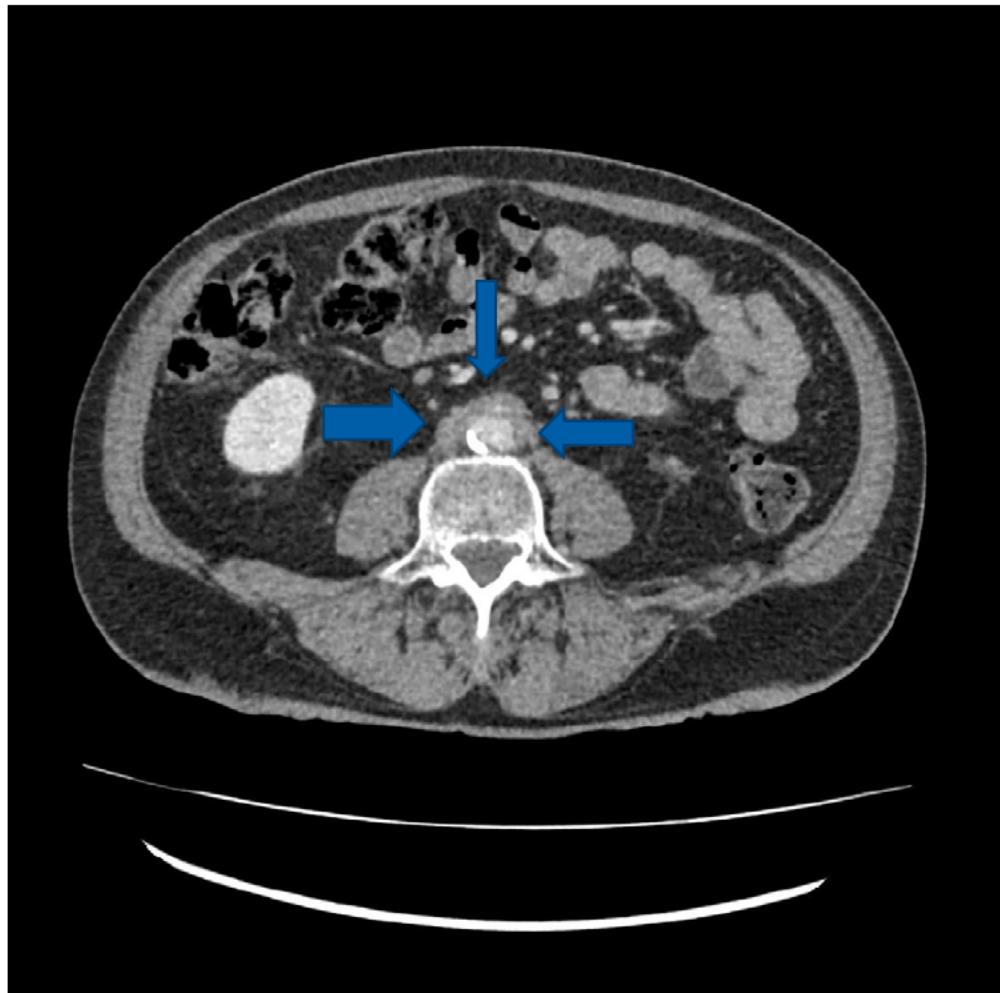
- Diller, M., Evert, K. & Fleck, M. IgG4-assoziierte Erkrankungen. *Z Rheumatol* 75, 575–579 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0112-4>
- Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C (2015) Immunology of IgG4-related disease. *Clin Exp Immunol* 181:191–206. doi:10.1111/cei.12641
- Tanaka A, Moriyama M, Nakashima H et al (2012) Th2 and regulatory immune reactions contribute to IgG4 production and the initiation of Mikulicz disease. *Arthritis Rheum* 64:254–263. doi:10.1002/art.33320

IgG4-assoziierte Erkrankung

Beispiel

IgG4-assoziierte Erkrankung: Therapie

- Hans, 76 J.
 - Seit sechs Wochen diffuse einseitige Beinschwellung rechts
 - Diagnostik:
 - Duplexsonographie der Beine: keine Thrombose, offene Gefäße mit V. iliaca externa
 - CT Abdomen:
 - Weichteilvermehrung periaortal und iliakal mit konsekutiver Abflussbehinderung der rechten Beckenvene
 - Anschliessend ergänzendes CT Thorax zeigt kein weiteres Weichteilplus
 - Labor: CRP leicht erhöht (7 mg/l), keine Eosinophilie, keine Hypergammaglobulinämie, IgG4 normwertig
 - Diagnose «Retroperitoneale Fibrose» (früher M. Ormond) anhand des typischen klinischen Bildes
 - Therapie:
 - Glukokortikoid-Stoss → vollständige Regredienz der Beinschwellung
 - Basitherapie mit MMF (Mycophenolat Mofetil)

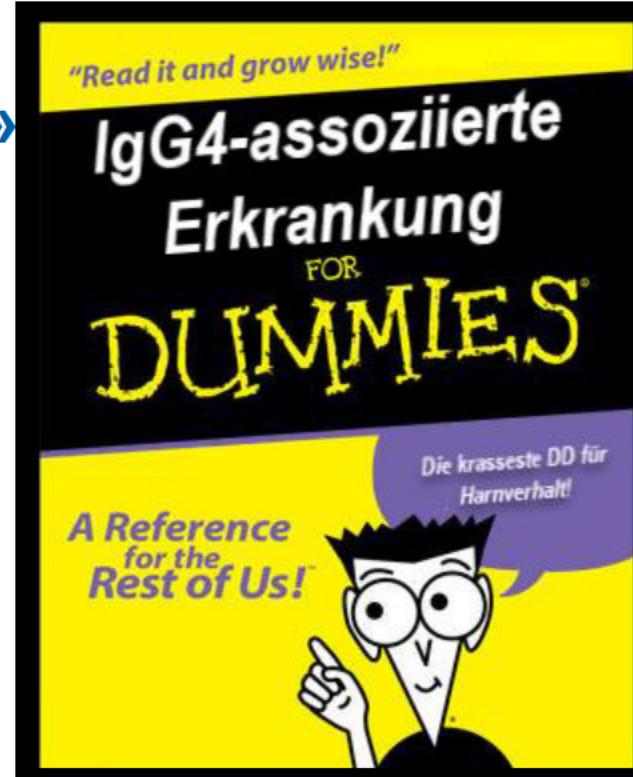


Quelle:

© USZ mit freundlicher Genehmigung des Patienten

«IgG4-ass.-Erkrankung für Dummies»

- Sehr selten
- **Fibroinflammatorische** Systemerkrankung, welche zu Tumor-ähnlichen Raumforderungen führt
- Definiertes **histologisches Muster** mit IgG4-exprimierenden Plasmazellen, storiformer Fibrosierung, obliteriende Phlebitis, leichter Eosinophilie
- Evtl. **allergische** Diathese
- Mehrere Organe können betroffen sein, **gehäuft Speichel- und Tränendrüsen** (als «IgG4-assoziierte Mikulicz-Erkrankung»), **Orbita, Pankreas, Gallengänge, Periaorta**
- Typischerweise sehr gutes Ansprechen auf **Glukokortikoide**



Danke – Grazie – Merci – Grazia

- ...und viel Spass im Reststudium
- Bei Fragen: marco.sprecher@usz.ch

